

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



CV

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :  A61K 7/48	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/12597  (43) Date de publication internationale: 10 avril 1997 (10.04.97)
		(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01522  (22) Date de dépôt international: 30 septembre 1996 (30.09.96)  (30) Données relatives à la priorité: 95/11661 4 octobre 1995 (04.10.95) FR
		(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Publiée Avec rapport de recherche internationale.
(71) Déposant ( <i>pour tous les Etats désignés sauf US</i> ): L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).  (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants ( <i>US seulement</i> ): PHILIPPE, Michel [FR/FR]; 34, rue Pierre-et-Marie-Curie, F-91320 Wissous (FR). EBENHAN-NAPPE, Catherine [FR/FR]; 70, rue des Arts, F-93600 Aulnay-sous-Bois (FR).  (74) Mandataire: LHOSTE, Catherine; L'Oréal - D.P.I., 90, rue du Général-Roguet, F-92583 Clichy Cédex (FR).		

(54) Title: USE OF CARBOHYDRATES FOR PROMOTING SKIN EXFOLIATION

(54) Titre: UTILISATION DE CARBOHYDRATES POUR FAVORISER LA DESQUAMATION DE LA PEAU

## (57) Abstract

The use of carbohydrate derivatives in or for making a topical composition for promoting skin exfoliation is disclosed. The use of said composition for controlling intrinsic and extrinsic skin ageing, as well as a non-therapeutic skin treatment method for skin exfoliation, are also disclosed.

## (57) Abrégé

L'invention se rapporte à l'utilisation de dérivés carbohydrates dans ou pour la fabrication d'une composition topique pour favoriser la desquamation de la peau. Elle se rapporte aussi à l'utilisation de cette composition pour lutter contre le vieillissement cutané intrinsèque et extrinsèque ainsi qu'à un procédé de traitement non thérapeutique de la peau destiné à la desquamation de la peau.

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KR	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lithuanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

**UTILISATION DE CARBOHYDRATES POUR  
FAVORISER LA DESQUAMATION DE LA PEAU**

L'invention se rapporte à l'utilisation de dérivés carbohydrates dans ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou dermatologique pour favoriser la desquamation de la peau et/ou lutter contre le vieillissement intrinsèque et extrinsèque de la peau. Elle se rapporte aussi à un procédé de traitement non thérapeutique de la peau en vue de desquamer la peau ainsi qu'à un procédé non thérapeutique de traitement du vieillissement cutané.

10

Le vieillissement cutané résultant d'effets sur la peau de facteurs intrinsèques ou extrinsèques, se traduit par l'apparition de rides et ridules, par le jaunissement de la peau qui développe un aspect parcheminé accompagné de l'apparition de taches pigmentaires, par la désorganisation des fibres d'élastine et de collagène entraînant une perte d'élasticité, de souplesse et de fermeté et par l'apparition de télangiectasies.

Certains de ces signes du vieillissement sont plus particulièrement liés au vieillissement intrinsèque ou physiologique, c'est-à-dire au vieillissement «normal» lié à l'âge, alors que d'autres sont plus spécifiques du vieillissement extrinsèque, c'est-à-dire du vieillissement provoqué d'une manière générale par l'environnement ; il s'agit plus particulièrement du photo-vieillissement dû à l'exposition au soleil, à la lumière ou à tout autre rayonnement.

25 L'invention s'intéresse au vieillissement intrinsèque ou physiologique ainsi qu'au vieillissement extrinsèque.

Les changements de la peau dus au vieillissement intrinsèque sont la conséquence d'une sénescence génétiquement programmée où interviennent des facteurs endogènes. Ce vieillissement intrinsèque provoque notamment un ralentissement du renouvellement des cellules de la peau, ce qui se traduit essentiellement par l'apparition d'altérations cliniques telles que la réduction du tissu adipeux sous-cutané et l'apparition de fines rides ou ridules, et par des

2

changements histopathologiques tels qu'une augmentation du nombre et de l'épaisseur des fibres élastiques, une perte de fibres verticales de la membrane du tissu élastique, et la présence de grands fibroblastes irréguliers dans les cellules de ce tissu élastique.

5

Au contraire, le vieillissement extrinsèque entraîne des altérations cliniques telles que des rides épaisses et la formation d'une peau molle et tannée, et des changements histopathologiques tels qu'une excessive accumulation de matière élastique dans le derme supérieur et une dégénérescence des fibres de collagène.

10

On connaît dans l'art antérieur divers agents destinés à lutter contre le vieillissement cutané.

15 Ainsi, le brevet US-A-4 603 146 décrit l'emploi d'acide rétinoïque et de ses dérivés dans des compositions cosmétiques, en vue de lutter contre le vieillissement cutané.

Par ailleurs, de nombreux brevets et publications (voir par exemple la demande EP-A- 413 528) ainsi que de nombreuses compositions cosmétiques du commerce enseignent l'emploi des  $\alpha$ -hydroxyacides comme l'acide lactique, l'acide glycolique ou encore l'acide citrique pour traiter le vieillissement cutané.

20

On connaît enfin les bêta-hydroxy-acides et plus spécialement l'acide salicylique ainsi que ses dérivés pour leurs propriétés desquamantes (voir les documents WO-A-93/10756 et US-A-4 767 750).

25

Tous ces composés ont une action contre le vieillissement de la peau, consistant en une desquamation, c'est-à-dire l'élimination des cellules « mortes » situées à la surface du stratum corneum. Cette propriété desquamante est aussi appelée, souvent à tort, propriété kératolytique. Mais ces composés présentent également des effets secondaires, qui consistent en

30

3

des picotements, des tiraillements, des échauffements et des rougeurs désagréables pour l'utilisateur.

On constate donc que subsiste le besoin d'agents antivieillissement ayant une  
5 action au moins aussi efficace que celle des composés de l'art antérieur, mais ne présentant pas leurs inconvénients.

Par ailleurs, Brysk (*Cell and tissue research* 253, 657-663, 1988 ; *Expl. Cell Biol.* 57, 60-66, 1989) a montré le rôle des glycoprotéines dans la cohésion du  
10 *stratum corneum*. Elle a également mis en évidence l'action inhibitrice de certains carbohydrates, en particulier des carbohydrates aminés, vis-à-vis de la cohésion du *stratum corneum*.

La demanderesse a découvert de manière inattendue que certains dérivés  
15 carbohydrates montraient une activité inhibitrice de la cohésion du *stratum corneum* très importante, supérieure à l'action des dérivés analogues déjà connus pour cette activité.

Par conséquent, l'application topique de ces nouveaux dérivés permet de  
20 desquamer la peau et de lutter contre le vieillissement cutané.

Certes, il est connu du document US-A-5084270 d'utiliser en application topique, pour le traitement des peaux sèches, des amides issues de la condensation d'un carbohydrate acide et d'une amine primaire. Toutefois, il  
25 n'est ni mentionné ni suggéré dans l'art antérieur une action desquamante de ces produits sur la peau.

Le document WO95/05155 décrit des dérivés lipophiles des sucres, leur utilisation dans un véhicule cosmétique comme modulateurs de la synthèse  
30 et/ou de l'excrétion de l'élastase des fibroblastes. Toutefois, il n'est ni mentionné, ni suggéré dans ce document une action desquamante de dérivés carbohydrates.

4

La présente invention a pour objet l'utilisation dans ou pour la fabrication d'une composition topique, dans les domaines cosmétique, dermatologique et/ou pharmaceutique, d'au moins un carbohydrate ou dérivé de carbohydrate répondant à la formule (I),

5 R-X-A (I)

dans laquelle A représente une chaîne composée de une à vingt unités carbohydrate ou dérivé de carbohydrate, comprenant chacune 3 à 6 atomes de carbone, reliées entre elles, de préférence par des ponts acétals, chacune de ces unités pouvant être éventuellement substituée, par exemple par un  
10 halogène, par une fonction amine, une fonction acide, une fonction ester, un thiol, une fonction alcoxy, une fonction thio-éther, une fonction thio-ester, un fonction amide, une fonction carbamate, une fonction urée,

R représente une chaîne alcoyle ou une chaîne alcényle, comprenant de 4 à  
15 24 atomes de carbone, ramifiée ou linéaire, pouvant être interrompue par des ponts éthers, portant éventuellement une fonction hydroxyle, une fonction acide carboxylique, une fonction amine, une fonction ester, une fonction acyloxy, une fonction amide, une fonction éther, une fonction carbamate, une fonction urée,

20 X représente une fonction reliant R et A, comme par exemple une fonction amine, éther, amide, ester, urée, carbamate, thioester, thioéther, sulfonamide,

pour favoriser la desquamation de la peau.

25 L'invention a également pour objet l'utilisation de carbohydrates tels que décrits ci-dessus pour lutter contre le vieillissement cutané.

30 De façon préférentielle, R représente une chaîne alcoyle ou une chaîne alcényle, comprenant de 4 à 24 atomes de carbone, ramifiée ou linéaire, portant éventuellement une fonction hydroxyle.

Chacune des unités carbohydrate composant A peut être un sucre ou un dérivé de sucre. Par exemple, chaque unité composant A peut être un sucre réduit, un sucre aminé ou un sucre porteur d'une fonction acide carboxylique.

5 Parmi les sucres, ou les dérivés de sucre, pouvant entrer dans la constitution de A, on citera par exemple les produits suivants, qui sont disponibles commercialement, éventuellement sous forme de sel : la N-acétyl-D-galactosamine, la N-acétyl-D-glucosamine, l'acide N-acétyl-neuraminique, l'adonitol, le  $\beta$ -D-allose, le D-altrose, le 6-amino-6-déoxy-D-glucose, le 1,6-anhydroglucose, l'acide arabinique, l'arabinogalactan, le D-arabinose, le L-arabinose, le D,L-arabinose, le D-arabitol, le L-arabitol, le D-cellobiose, la D-glucosamine, la D-galactosamine, le 2-déoxy-D-glucose, le 6-déoxy-D-galactose, le 6-déoxy-L-galactose, le galactitol, le mésoérythritol, le D-érythrose, le D-fructose, le D-fucose, le L-fucose, l'acide D-galactarique, le 15 galactitol, le galactomannane, le D-galactono-1,4-lactone, le L-galactono-1,4-lactone, la D-galactosamine, le D-galactose, le L-galactose, l'acide D-galacturonique, le  $\beta$ -gentiobiose, la glucamine, l'acide D-glucarique, l'acide D-glucarique, le D-glucono-1,5-lactone, le L-glucono-1,5-lactone, la D-glucosamine, l'acide D-glucosaminique, l'acide D-glucuronique, le L-glucose, le 20 D-glucose, l'isomaltitol, l'isomaltotriose, l'isomaltose, l'acide lactobionique, le D-lactose, le lactulose, le D-lyxose, le L-lyxose, la lyxosamine, le maltitol, le D-maltose, le maltotétraose, le maltotriitol, le maltotriose, la D-mannosamine, le D-mannose, le L-mannose, le D-mélézitose, le D-mélibiose, le D-raffinose, l'undeca-acétate de D-raffinose, le L-rhamnose, le D-ribose, le L-ribose, le D-ribulose, le rutinose, le D-saccharose, l' $\alpha$ -sophorose, le sorbitol, le D-tagatose, le D-talose, le D-thréose, le turanose, le D-xylitol, le D-xylose, le L-xylose, le 25 D,L-xylose.

De façon préférentielle A sera choisie parmi les chaînes hydrocarbonées suivantes :  
30 la D-glucosamine ou 2-amino-2-déoxy-D-glucos , la D-glucamine ou 1-amino-1-déoxy-D-glucitol, la N-méthyl-glucamine, le D-glucose, le D-maltose, le sorbitol, le maltitol.

De façon préférentielle R comprend 4 à 16 atomes de carbone comme par exemple les radicaux n-butyle, n-octyle, 2-éthyl-hexyle, n-dodécyle.

5 Selon l'invention, les compositions préférées comprendront au moins un produit choisi parmi :

le N-butanoyl-D-glucosamine, le N-octanoyl-D-glucosamine, le N-octyloxy-carbonyl-N-méthyl-D-glucamine, le N-2-éthyl-hexyloxycarbonyl-N-méthyl-D-glucamine, le 6-O-octanoyl-D-glucose, le 6'-O-octanoyl-D-maltose, le 6'-O-dodécanoyl-D-maltose.

10 La préparation de produits (I) est bien connue de l'homme du métier, on pourra par exemple se référer aux documents suivants : FR-A-2703993,  
15 FR-A-2715933, EP-A-577506, EP-A-566438, EP-A-485251.

Dans les compositions selon l'invention, le carbohydrate selon (I) ou le mélange de carbohydrates selon (I) peut être utilisé en une quantité allant de 0,05 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition et en  
20 particulier en une quantité allant de 0,2 à 10 % et mieux de 0,5 à 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Dans les compositions que l'on peut utiliser selon l'invention, les carbohydrates répondant à la formule (I) peuvent être associés à d'autres actifs ayant des propriétés desquamantes, comme les hydroxy-acides, les  $\alpha$ - ou  $\beta$ -céto-acides, les rétinoïdes, certains acides sulfoniques. Une telle association permet de diminuer la concentration active de ces derniers du fait des effets additifs. On peut ainsi obtenir une composition moins irritante et moins toxique ainsi qu'une composition plus efficace que celles de l'art antérieur n'utilisant que ces actifs.

30 Les hydroxyacides peuvent être par exemple des  $\alpha$ -hydroxyacides ou des  $\beta$ -hydroxyacides, qui peuvent être linéaires, ramifiés ou cycliques, saturés ou insaturés. Les atomes d'hydrogène de la chaîne carbonée peuvent, en outre,

être substitués par des halogènes, des radicaux halogénés, alkylés, acylés, acyloxyrés, alcoxy carbonylés ou alcoxylés ayant de 2 à 18 atomes de carbone.

Ces hydroxyacides sont notamment les acides glycolique, lactique, malique,  
5 tarrique, citrique et de manière générale les acides de fruits, les acides hydroxy-2 alcanoïque, mandélique, salicylique, ainsi que leurs dérivés alkylés ou acylés comme l'acide n-octanoyl-5-salicylique, l'acide n-dodécanoyl-5-salicylique, l'acide n-décanoyl-5-salicylique, l'acide n-octyl-5-salicylique, l'acide n-heptyloxy-5 ou -4-salicylique, l'acide 2-hydroxy-3-méthyl-benzoïque ou  
10 encore leurs dérivés alcoxylés comme l'acide 2-hydroxy-3-méthoxybenzoïque.

Les rétinoïdes peuvent être notamment l'acide rétinoïque (all-trans ou 13-cis) et ses dérivés, le rétinol (vitamine A) et ses esters tels que le palmitate de rétinol, l'acétate de rétinol et le propionate de rétinol ainsi que leurs sels, ou  
15 encore le rétinal.

A titre d'exemple, les hydroxyacides, les céto-acides et les rétinoïdes peuvent être introduits dans les compositions utilisées selon l'invention en une quantité représentant de 0,01 à 5 % en poids du poids total de la composition et mieux  
20 de 0,1 à 3 %.

En vue de lutter efficacement contre le photovieillissement, il est en outre possible d'ajouter à la composition utilisée selon l'invention un ou plusieurs filtres solaires complémentaires, actifs dans l'UVA et/ou l'UVB, hydrophiles ou  
25 lipophiles, comportant éventuellement une fonction sulfonique.

Un test pour mesurer l'efficacité des carbohydrates a été réalisé in vitro.

Brysk (Cell and tissue research 253, 657-663, 1988 ; Differentiation, 32, 230-  
30 237, 1986) a montré que l'hémagglutination constituait un modèle fiable pour l'étude de la cohésion cornéocytaire : Elle a mis en évidence une hémagglutination due à une glycoprotéine du *stratum corneum*, ainsi qu'une

inhibition par les mêmes sucres aminés à la fois de l'hémagglutination et de la cohésion du *stratum corneum*.

Le principe du test repose sur le fait que la lectine provoque l'agglutination des  
5 érythrocytes.

Les produits à tester, préparés à des dilutions variées, sont additionnés aux solutions de lectine. On mesure la concentration minimale de produit permettant d'inhiber l'hémagglutination provoquée par la lectine.

10

Les produits les plus efficaces sont ceux montrant une activité inhibitrice à la plus faible concentration possible.

Les résultats des tests montrent une activité des produits utilisés selon  
15 l'invention, à des concentrations bien inférieures aux concentrations actives minimales des produits de l'état de l'art testés à titre de référence (voir plus loin).

L'invention a encore pour objet un procédé de traitement cosmétique ou  
20 dermatologique de la peau destiné à la desquamation de la peau consistant à appliquer sur la peau une composition contenant au moins un carbohydrate de formule (I), dans un milieu cosmétiquement et/ou dermatologiquement acceptable.

25 L'invention a aussi pour objet un procédé de traitement cosmétique ou dermatologique du vieillissement de la peau, consistant à appliquer sur la peau une composition contenant au moins un carbohydrate tel que défini ci-dessus, dans un milieu cosmétiquement et/ou dermatologiquement acceptable.

30 La-composition utilisée selon l'invention contient un milieu cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable, c'est-à-dire un milieu compatible avec la peau, les ongles, les muqueuses, les tissus et les cheveux. La composition contenant un ou plusieurs carbohydrate selon (I) peut être appliquée par voie

topique sur le visage, le cou, les cheveux, les muqueuses et les ongles ou toute autre zone cutanée du corps.

Les compositions utilisées selon l'invention peuvent se présenter sous toutes

5      les formes appropriées pour une application topique, notamment sous forme de solutions aqueuses, hydroalcooliques ou huileuses, de dispersions du type lotion ou sérum, de gels aqueux, anhydres ou huileux, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), de

10     suspensions ou d'émulsions de consistance molle, semi-solide ou solide du type crème, gel, de microémulsions, ou encore de microcapsules, de microparticules, ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

15     Elles peuvent être également utilisées pour les cheveux sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, ou sous forme de crèmes, de gels, d'émulsions, de mousse ou encore sous forme de compositions pour aérosol contenant également un agent propulseur sous pression.

20     Les quantités des différents constituants des compositions utilisées selon l'invention sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.

Ces compositions constituent notamment des crèmes de protection, de

25     traitement ou de soin pour le visage, pour les mains ou pour le corps, des laits corporels de protection ou de soin, des lotions, gels ou mousse pour le soin de la peau et des muqueuses ou pour le nettoyage de la peau.

Les compositions peuvent également consister en des préparations solides

30     constituant des savons ou des pains de nettoyage.

De façon connue, la composition utilisée selon l'invention peut contenir également des adjuvants habituels dans les domaines cosmétique et

10

dermatologique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés, et 5 par exemple de 0,01 % à 20 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les sphérolites lipidiques.

10 Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles végétales (huile de karité, huile d'amande douce), les huiles animales, les huiles de synthèse, les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras, des acides gras (acide stéarique), des cires (paraffine, carnauba, cire d'abeilles).

15

Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer le Polysorbate 60 et le stéarate de sorbitane vendus respectivement sous les dénominations commerciales Tween 60 et Span 60 par la Société ICI. On peut y ajouter des co-émulsionnants tels que le PPG-3 myristyl éther vendu sous la dénomination 20 commerciale Emcol 249-3K par la société Witco.

Comme solvants utilisables dans l'invention, on peut citer les alcools inférieurs, notamment l'éthanol et l'isopropanol, le propylène glycol.

25 Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/ alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides tels que l'hydroxypropylcellulose, les gommes naturelles (xanthane) et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, 30 les sels m'talliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium, la silice hydrophobe, les polyéthylènes et l'éthylcellulose.

Comme actifs hydrophiles, on peut utiliser les protéines ou les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïn, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, l'amidon, les extraits bactériens ou végétaux, notamment d'Aloe Vera.

5

Comme actifs lipophiles, on peut utiliser le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles.

On peut, entre autre, associer les carbohydrates selon l'invention à des agents 10 actifs destinés notamment à la prévention et/ou au traitement des affections cutanées. Parmi ces agents actifs, on peut citer à titre d'exemple :

- les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée tels que la vitamine D et ses dérivés, les oestrogènes tels que l'oestradiol, l'acide kojique ou l'hydroquinone ;
- 15 - les agents anti-radicaux libres, tels que l'alpha-tocophérol ou ses esters, les superoxyde dismutases, certains chélatants de métaux ou l'acide ascorbique et ses esters.

On peut, par ailleurs, associer aux carbohydrates de l'invention des 20 antagonistes de substance P et/ou de CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide ou peptide lié au gène de la calcitonine) tels que l'Iris Pallida et les sels de strontium, notamment les chlorures et les nitrates de strontium, ou des antagonistes de substance P et/ou de CGRP tels que ceux décrits dans les demandes de brevet français déposées au nom de la demanderesse sous les 25 numéros 9405537 et 9500900. Une telle association permet de garantir une tolérance parfaite de ces compositions, même par des peaux très sensibles.

Le procédé de traitement cosmétique ou dermatologique de l'invention peuvent être mis en oeuvre notamment en appliquant les compositions hygiéniques, 30 cosmétiques ou dermatologiques telles que définies ci-dessus, selon la technique d'utilisation habituelle de ces compositions. Par exemple : application de crèmes, de gels, de sérum, de pommades, de lotions, de laits sur la peau, le cuir chevelu, les ongles et/ou les muqueuses.

Les exemples suivants illustrent l'invention. Dans ces exemples, les proportions indiquées sont des pourcentages en poids.

5    Exemples

Exemple 1 : Préparation du 6'-0-octanoyl- $\beta$ -D-maltose

*A-Activation de l'acide octanoïque*

Dans un ballon de 500ml muni d'un système d'agitation, d'un thermomètre,  
10 d'un réfrigérant ascendant avec une garde à chlorure de calcium, on introduit  
12,6g (0,103 mole) de chloroformiate d'isopropyle et 100ml de tétrahydrofurane. Au mélange agité et refroidi à -10°C on additionne goutte à goutte une solution constituée de 14,4g (0,1mole) d'acide octanoïque, de 10,4g (0,103mole) de triéthylamine dissous dans 100ml de tétrahydrofurane.  
15 Pendant l'addition, la température est maintenue entre -10°C et -15°C, puis, à l'issue, on laisse le mélange revenir à température ambiante et on élimine les sels de triéthylamine par filtration.

*B-Préparation du 6'-0-octanoyl- $\beta$ -D-maltose:*

20 Dans un ballon de 2litres muni d'une agitation, d'un réfrigérant ascendant, on introduit 108g (0,3 mole) de maltose monohydraté que l'on dissout dans 540ml de pyridine. A ce mélange on additionne la solution d'acide octanoïque activé préparée dans A, et on laisse sous agitation à température ambiante pendant 17 heures. Le milieu réactionnel est alors concentré sous vide puis repris par  
25 un mélange de solvants (150ml d'acétate d'éthyle, 150ml d'heptane, 300ml d'eau). On laisse le milieu décanter, la phase aqueuse est isolée puis lavée deux fois à l'aide de 250ml d'un mélange acétate d'éthyle/heptane: 1/2. Enfin le 6'-0-octanoyl-D-maltose est extrait à l'aide d'un mélange acétate d'éthyle/butanol: 2/1. Après évaporation des solvants on récupère 13,1g de 6'-  
30 0-octanoyl- $\beta$ -D-maltose.

rendement : 28%

point de fusion : 226°C

les spectres RMN H<sup>1</sup> et C<sup>13</sup> sont en conformité avec la structure du produit.

13

analyse élémentaire :

	C	H	O
calculé :	51,3	7,7	41
trouvé :	51,2	7,8	40,9

5

Exemple 2 : Préparation du 6-O-octanoyl- $\alpha$ -D-glucose

Dans un ballon de 2litres muni d'une agitation, d'un réfrigérant ascendant, on introduit 72g (0,4 mole) de glucose anhydre que l'on dissout dans 860ml de 10 pyridine.

A ce mélange on additionne la solution d'acide octanoïque activé préparé dans l'exemple 1-A, et on laisse sous agitation à température ambiante pendant 17 heures. Le milieu réactionnel est alors concentré sous vide puis 15 repris par un mélange d'eau et d'acétonitrile et lavé trois fois par un mélange acétate d'éthyle/heptane : 1/1.

La phase aqueuse est isolée et le 6-O-octanoyl- $\alpha$ -D-glucose est extrait à l'aide d'un mélange acétate d'éthyle/butanol : 2/1. Après évaporation des solvants, le milieu est repris dans 60ml d'acétonitrile chaud. Le 6-O-octanoyl- $\alpha$ -D-glucose cristallise lorsqu'on laisse la solution revenir à température ambiante. Par 20 filtration et séchage, on récupère 14,6g de 6'-O-octanoyl- $\alpha$ -D-glucose.

rendement : 48%

point de fusion : 128°C

les spectres RMN H<sup>1</sup> et C<sup>13</sup> sont en conformité avec la structure du produit.

analyse élémentaire :

	C	H	O
calculé :	54,9	8,5	36,6
trouvé :	55,1	8,5	36,3

Exemple 3 : Préparation de la N-octyloxycarbonyl-N-méthyl-D-glucamine

30

Dans un réacteur de 1 litre on dissout sous agitation 24,37g (0,125mole) de N-méthyl-D-glucamine dans 650ml d'eau et 850ml de tétrahydrofurane, puis on ajoute 42g de bicarbonate de sodium (0,5mole) et on amène la température du

14

milieu à 5°C. On ajoute au goutte à goutte, 24,06g (0,125 mole) de chloroformate d'octyle, en maintenant le milieu à 5°C pendant une heure après l'addition. Le milieu est ramené à température ambiante, filtré, décanté. La phase organique est récupérée, le solvant évaporé sous vide et le résidu repris par 1,5l d'acétone au reflux. La. N-octyloxycarbonyl-N-méthyl-D-glucamine précipite à froid. On récupère par filtration puis séchage 24g de produit.  
 rendement : 55%

point de fusion : 128°C

les spectres RMN H<sup>1</sup> et C<sup>13</sup> sont en conformité avec la structure du produit.

10 analyse élémentaire: N-octyloxycarbonyl-N-méthyl-D-glucamine, ½ H<sub>2</sub>O

	C	H	N	O
calculé :	53,3	9,5	3,9	33,3
trouvé :	53,3	9,6	3,9	33,2

15 Exemple 4 : Préparation de la N-2-éthyl-hexyloxycarbonyl-N-méthyl-D-glucamine

On procède comme à l'exemple 3 à partir de 0,125 mole de chloroformate de 2-éthyl-hexyloxycarbonyl préparé suivant l'exemple 1-A.

20 rendement : 58%

point de fusion : 77°C

les spectres RMN H<sup>1</sup> et C<sup>13</sup> sont en conformité avec la structure du produit.

analyse élémentaire :

	C	H	N	O
25 calculé :	54,7	9,5	4,0	31,8
trouvé :	54,5	9,6	4,0	31,7

Exemple 5 : Préparation de la N-butanoyl-D-glucosamine

30 - 15g de chlorhydrate de D-glucosamine sont solubilisés dans 150ml de méthanol, à température ambiante. Après addition d'un équivalent de méthylate de sodium t filtration du chlorure de sodium engendré, 14,8ml d'anhydride butyrique sont ajoutés progressivement au milieu réactionnel qui est agité

15

ensuite pendant 3 heures à température ambiante. Un précipité se forme qui est recueilli par précipitation puis lavé et recristallisé dans 130ml d'éthanol chaud. On récupère ainsi 8,8g de N-butanoyl-D-glucosamine.

rendement : 51%

5 point de fusion : 212°C

les spectres RMN H<sup>1</sup> et C<sup>13</sup> sont en conformité avec la structure du produit.

analyse élémentaire :

	C	H	N	O
calculé :	48,2	7,7	5,6	38,5
10 trouvé :	48,4	7,8	5,7	38,3

#### Tests :

Pour la réalisation des tests on emploie des érythrocytes de lapin,  
 15 commercialisés par la société Biomérieux sous la référence 72291. Ces  
 érythrocytes sont utilisés en suspension à 50% dans l'eau. La lectine utilisée  
 est Banderia simplicifolia isolectine B4, commercialisée par la société SYGMA.

Toutes les solutions sont diluées dans du tampon phosphate contenat du  
 20 calcium et du magnésium.

#### A- Hémagglutination par la lectine :

La lectine est mise en solution dans le tampon phosphate à la concentration de  
 25 1mg/ml. Dans tous les trous des plaques de microtitration sont distribués 25µl  
 de tampon phosphate. Dans le second trou, on ajoute 25µl de la lectine à  
 tester. Après homogénéisation, 25µl de ce trou sont transférés dans le trou  
 suivant et ainsi de suite jusqu'à obtenir des dilutions successives. Les  
 érythrocytes sont dilués au 1/10<sup>e</sup> (solution fraîche). Sur lame, on dépose 5µl de  
 30 la suspension et 5µl du contenu d'un trou. On observe après mélange par  
 rotation s'il y a ou non hémagglutination. Celle-ci se développe en 5min au

16

maximum. On mesure ainsi la quantité minimale de lectine permettant d'obtenir une hémagglutination érythrocytaire nette.

B- Inhibition de l'hémagglutination :

5

Après avoir mesuré la quantité minimale de lectine permettant d'obtenir une hémagglutination érythrocytaire nette, on choisit de travailler à une concentration double. Dans des plaques de microtitration, on place 25 $\mu$ l de tampon phosphate pour réaliser un témoin négatif. Dans les autres puits on 10 distribue 25 $\mu$ l de lectine à la concentration déterminée. Dans le second puits, on ajoute 25 $\mu$ l de tampon phosphate pour obtenir un témoin positif. Dans le troisième puits, on place 25 $\mu$ l du dérivé carbohydrate à tester en solution à la concentration de 0,1M. Après homogénéisation, on reprend 25 $\mu$ l de ce puits que l'on place dans le suivant et ainsi de suite de façon à obtenir des dilutions 15 successives. Après avoir laissé la lectine et le dérivé carbohydrate pendant 30min en contact à température ambiante, on place 5 $\mu$ l sur une lame que l'on mélange avec 5 $\mu$ l de suspension érythrocytaire. On observe s'il y a ou non hemagglutination après agitation par rotation.

20 C- Résultats :

On mesure la dilution de carbohydrate la plus basse permettant d'observer une inhibition de l'hémagglutination. Le résultat est donné en fraction (correspondant à la dilution) de la concentration initiale (0,1M).

25

1) Produits selon l'invention :

6'-0-octanoyl-D-maltose : 1/4

N-2-éthyl-hexyloxycarbonyl-N-méthyl-D-glucamine : 1/16

N-octyloxycarbonyl-N-méthyl-D-glucamine : 1/64

30

2) Produit selon l'art antérieur :

17

N-acétyl-D-glucosamine : pas d'inhibition observée pour la solution non diluée (concentration : 0,1M).

On peut donc conclure de ces résultats que les composés selon l'invention  
 5 sont plus efficaces que les produits décrits dans l'art antérieur (Brysk, Cell and tissue research 253, 657-663, 1988).

**Exemples de composition :**

10 Ces exemples illustrent l'invention. Les proportions indiquées sont des pourcentages en poids.

**Composition1 : Emulsion H/E**

15 **Phase A :**

- 6'-0-octanoyl-D-maltose	2,5
- Huile d'amande douce	14,5
- Huile de karité	7,0
- PPG-3 myristyl éther (EMCOL 249-3K)	5,0
20 - Conservateur (propylparabène)	0,1
- Polysorbate 60 (TWEEN 60)	2,5
- Stéarate de sorbitane (SPAN 60)	2,5

**Phase B :**

- Cyclométhicone	4,0
- Gomme de xanthane	0,2
- Polymère carboxyvinyle	0,5

**Phase C :**

- Triéthanolamine (neutralisant)	0,5
- Eau	2,0

**Phase D :**

		18
- Conservateur (méthylparabène)		0,2
- Glycérine		5,0
- Eau	qsp	100

5    Mode opératoire :

On fait fondre les constituants de la phase A à 85° C, puis on refroidit la phase A à 70° C et on y introduit les phases B puis C et D sous agitation. On refroidit jusqu'à la température ambiante. On obtient une crème de jour qui provoque la desquamation de la peau et confère ainsi à celle-ci un aspect plus lisse et plus jeune qu'avant le traitement.

Composition 2 : Gel

		5,0
15 - Hydroxypropylcellulose (Klucel H de la société Hercules)		1,0
- Antioxydant		0,05
- Isopropanol		40,0
- Conservateur		0,3
- Eau	qsp	100

20

On obtient un gel qui, en application régulière, permet d'estomper les taches de la peau par desquamation.

25    Composition 3 : Solution pour application dermatologique

		5,00
- N-octyloxycarbonyl-N-méthyl-D-glucamine		0,05
- Antioxydant		10,00
- Alcool éthylique		0,30
30 - Conservateur		- - - - -
- Eau	qsp	100

19

L'application sous contrôle dermatologique de cette solution permet d'obtenir une desquamation profonde de la couche cornée et, ainsi, la mise en jeu d'un processus de réparation épidermique, ayant comme effet thérapeutique final un effacement des taches et dyschromies, un estompeement des rides et ridules et

5 une amélioration de l'état clinique de la peau, dont l'aspect devient celui d'une peau plus jeune.

Cette application se fait à raison d'une à trois séances hebdomadaires pendant 4 à 6 semaines.

10

20  
**Revendications**

1- Utilisation dans ou pour la fabrication d'une composition topique, d'au moins un carbohydrate ou dérivé de carbohydrate répondant à la formule (I),

5                   R-X-A                   (I)

dans laquelle A représente une chaîne composée de une à vingt unités carbohydrate, comprenant chacune 3 à 6 atomes de carbone, reliées entre elles, chacune de ces unités pouvant être éventuellement substituée par un halogène, par une fonction amine, une fonction acide, une fonction ester, un

10                  thiol, une fonction alcoxy, une fonction thio-éther, une fonction thio-ester, une fonction amide, une fonction carbamate, une fonction urée,

15                  R représente une chaîne alcoyle ou une chaîne alcényle, comprenant de 4 à 24 atomes de carbone, ramifiée ou linéaire, pouvant être interrompue par des ponts éthers, portant éventuellement une fonction hydroxyle, une fonction acide carboxylique, une fonction amine, une fonction ester, une fonction acyloxy, une fonction amide, une fonction éther, une fonction carbamate, une fonction urée,

20                  X représente une fonction susceptible de relier R et A,

pour favoriser la desquamation de la peau.

2- Utilisation selon la revendication 1 pour traiter le vieillissement cutané.

25                  3- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que X est une fonction amine, éther, amide, ester, urée, carbamate, thioester, thioéther, sulfonamide.

30                  4- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les unités composant A sont reliées entre elles par des ponts acétals.

5- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu' chacune des unités composant A est un sucre ou un dérivé de sucre.

21

6- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'au moins une des unités composant A est choisie parmi les sucres réduits, les sucres aminés et les sucres porteurs d'une fonction acide carboxylique.

5

7- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que R représente une chaîne alcoyle ou une chaîne alcényle, comprenant de 4 à 24 atomes de carbone, ramifiée ou linéaire, portant une fonction hydroxyle.

10

8- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que les unités composant A sont choisies parmi : la N-acétyl-D-galactosamine, la N-acétyl-D-glucosamine, l'acide N-acétyl-neuraminique, l'adonitol, le  $\beta$ -D-allose, le D-altrose, le 6-amino-6-déoxy-D-glucose, le 1,6-anhydroglucose, l'acide arabinique, l'arabinogalactan, le D-arabinose, le L-arabinose, le D,L-arabinose, le D-arabitol, le L-arabitol, le D-cellobiose, la D-glucosamine, la D-galactosamine, le 2-déoxy-D-glucose, le 6-déoxy-D-galactose, le 6-déoxy-L-galactose, le galactitol, le mésoérythritol, le D-érythrose, le D-fructose, le D-fucose, le L-fucose, l'acide D-galactarique, le galactitol, le galactomannane, le D-galactono-1,4-lactone, le L-galactono-1,4-lactone, la D-galactosamine, le D-galactose, le L-galactose, l'acide D-galacturonique, le  $\beta$ -gentiobiose, la glucamine, l'acide D-glucarique, l'acide D-glucarique, le D-glucono-1,5-lactone, le L-glucono-1,5-lactone, la D-glucosamine, l'acide D-glucosaminique, l'acide D-glucuronique, le L-glucose, le D-glucose, l'isomaltitol, l'isomaltotriose, l'isomaltose, l'acide lactobionique, le D-lactose, le lactulose, le D-lyxose, le L-lyxose, la lyxosamine, le maltitol, le D-maltose, le maltotétraose, le maltotriitol, le maltotriose, la D-mannosamine, le D-mannose, le L-mannose, le D-mélézitose, le D-mélibiose, le D-raffinose, l'undeca-acétate de D-raffinose, le L-rhamnose, le D-ribose, le L-ribose, le D-ribulose, le rutinose, le D-saccharose, l' $\alpha$ -sophorose, le sorbitol, le D-tagatose, le D-talose, le D-thréose, le turanose, le D-xylitol, le D-xylose, le L-xylose et le D,L-xylose.

22

9- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que A est choisi parmi :

la D-glucosamine, la D-glucamine, la N-méthyl-D-glucamine, le D-glucose, le D-maltose, le sorbitol et le maltitol.

5

10- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que R comprend 4 à 16 atomes de carbone.

11- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée 10 en ce que (I) est choisi parmi :

le N-butanoyl-D-glucosamine, le N-octanoyl-D-glucosamine, le N-octyloxycarbonyl-N-méthyl-D-glucamine, le N-2-éthyl-hexyloxycarbonyl-N-méthyl-D-glucamine, le 6-O-octanoyl-D-glucose, le 6'-O-octanoyl-D-maltose, le 6'-O-dodecanoyl-D-maltose.

15

12- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que le carbohydrate selon (I) ou le mélange de carbohydrates selon (I) est présent en une quantité allant de 0,05 à 20% en poids par rapport au poids total de la composition

20

13- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce que le carbohydrate selon (I) ou le mélange de carbohydrates selon (I) est présent en une quantité allant de 0,2 à 10% et de préférence de 0,5 à 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

25

14- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce que la composition topique comprend, de plus, au moins un autre actif ayant des propriétés desquamantes.

30

15- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisée en ce que la composition topique comprend, en outre, des  $\alpha$ -hydroxyacides ou des  $\beta$ -hydroxyacides, qui peuvent être linéaires, ramifiés ou cycliques, saturés ou insaturés, les atomes d'hydrogène de la chaîne carbonée pouvant, être

23

substitués par des halogènes, des radicaux halogénés, alkylés, acylés, acyloxylés, alcoxy carbonyl's ou alcoxylés ayant de 2 à 18 atomes de carbone.

16- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisée  
5 en ce que la composition comprend également au moins un produit choisi  
parmi :

les acides de fruits, l'acide salicylique, ainsi que ses dérivés alkylés, acylés ou  
alcoxylés, l'acide rétinoïque (all-trans ou 13-cis) et ses dérivés, le rétinol  
(vitamine A) et ses esters ainsi que leurs sels, le rétinal.

10

17- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisée  
en ce que la composition comprend également au moins un produit choisi  
parmi :

les acides glycolique, lactique, malique, tartrique, citrique, mandélique,  
15 salicylique, l'acide n-octanoyl-5-salicylique, l'acide n-dodécanoyl-5-salicylique,  
l'acide n-décanoyl-5-salicylique, l'acide n-octyl-5-salicylique, l'acide n-  
heptyloxy-5 ou -4-salicylique, l'acide 2-hydroxy-3-méthyl-benzoïque, l'acide 2-  
hydroxy-3-méthoxybenzoïque, l'acide rétinoïque (all-trans ou 13-cis), le rétinol  
(vitamine A), le palmitate de rétinol, l'acétate de rétinol, le propionate de rétinol  
20 ainsi que leurs sels et le rétinal.

18- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, caractérisée  
en ce que la composition comprend, outre le ou les carbohydrates selon (I), au  
moins un autre composé à propriété desquamante, représentant de 0,01 à 5 %  
25 en poids du poids total de la composition et mieux de 0,1 à 3 %.

19- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée  
en ce que la composition comprend également au moins un filtre solaire  
complémentaire, actif dans l'UVA et/ou l'UVB, hydrophile ou lipophile, et  
30 comportant éventuellement une fonction sulphonique.

24

20- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, caractérisée en ce que la composition comprend également au moins un antagoniste de substance P et/ou de CGRP.

5 21- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, caractérisée en ce que la composition comprend également au moins un produit choisi parmi l'Iris Pallida, les sels de strontium, notamment les chlorures et les nitrates de strontium.

10 22- Procédé de traitement cosmétique de la peau destiné à la desquamation de la peau consistant à appliquer sur la peau une composition contenant au moins un carbohydrate selon (I).

15 23- Procédé de traitement cosmétique du vieillissement de la peau, consistant à appliquer sur la peau une composition contenant au moins un carbohydrate selon (I), dans un milieu cosmétiquement et/ou dermatologiquement acceptable.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

b) International Application No.  
PCT/FR 96/01522

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR,A,2 703 993 (L'ORÉAL) 21 October 1994 cited in the application  see claims 1-4 see page 9, line 16-21 see examples J,K,V see page 3, line 11-16 see page 6, line 19 - line 23 see page 7, line 3-31 --- WO,A,95 05155 (L.ROBERT, A.ROBERT) 23 February 1995 see claims 1,2,4,5,8 ----	1-3, 6-10,12, 13,15, 17,19  1-3,5-7, 10,12, 13,22,23
X		

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

1 Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report

13 December 1996

17.01.97

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Peeters, J

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No.

PCT/FR 96/01522

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
FR-A-2703993	21-10-94	EP-A-	0648204	19-04-95
		WO-A-	9424097	27-10-94
		JP-T-	7508294	14-09-95
-----	-----	-----	-----	-----
WO-A-9505155	23-02-95	FR-A-	2709061	24-02-95
		AU-A-	7539394	14-03-95
		BR-A-	9407305	08-10-95
		CA-A-	2169621	23-02-95
		CN-A-	1131389	18-09-95
		CZ-A-	9600451	17-07-96
		EP-A-	0714284	05-06-96
		FI-A-	960585	15-04-96
		PL-A-	313036	27-05-96
-----	-----	-----	-----	-----

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Inde Internationale No  
PCT/FR 96/01522

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 A61K7/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERÉS COMME PERTINENTS

Category *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>FR,A,2 703 993 (L'ORÉAL) 21 Octobre 1994 cité dans la demande</p> <p>voir revendications 1-4 voir page 9, ligne 16-21 voir exemples J,K,V voir page 3, ligne 11-16 voir page 6, ligne 19 - ligne 23 voir page 7, ligne 3-31 ---</p>	1-3, 6-10,12, 13,15, 17,19
X	<p>WO,A,95 05155 (L.ROBERT, A.ROBERT) 23 Février 1995</p> <p>voir revendications 1,2,4,5,8 -----</p>	1-3,5-7, 10,12, 13,22,23

Voir la note du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant poser un doute sur une revendication de priorité ou être pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (elle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tout autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré seul
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

13 Décembre 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17.01.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patendaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Peeters, J

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Rapport de recherche No
PUT/FR 96/01522

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-A-2703993	21-10-94	EP-A- 0648204 WO-A- 9424097 JP-T- 7508294	19-04-95 27-10-94 14-09-95
-----	-----	-----	-----
WO-A-9505155	23-02-95	FR-A- 2709061 AU-A- 7539394 BR-A- 9407305 CA-A- 2169621 CN-A- 1131389 CZ-A- 9600451 EP-A- 0714284 FI-A- 960585 PL-A- 313036	24-02-95 14-03-95 08-10-96 23-02-96 18-09-96 17-07-96 05-06-96 15-04-96 27-05-96
-----	-----	-----	-----